

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salvacyl 11,25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainepullo sisältää triptoreliiniembonaattia vastaten 11,25 mg triptoreliinia.

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2 ml:aan liuotinta, käyttökuntoon saatettu liuos sisältää triptoreliiniembonaattia määrän, joka vastaa 11,25 mg triptoreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

- Kuiva-aine: Valkoinen tai kellertävä kuiva-aine
- Liuotin: Kirkas liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Salvacyl on tarkoitettu testosteronin palautuvaan vähentämiseen kastreeratuille sukupuolivietin heikentämiseksi aikuisilla miehillä, joilla on vakavia seksuaalisia käytöshäiriöitä.

Salvacyl-hoidon aloittaa ja sitä valvoo psykiatri. Lääke tulee yhdistää psykoterapiaan poikkeavan seksuaalisen käytöksen hillitsemiseksi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava Salvacyl-annos on 11,25 mg triptoreliinia (1 injektiopullo) joka 12. viikko yhtenä lihakseen annettavana injektiona.

Pediatriset potilaat

Salvacyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Salvacyl-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Koska Salvacyl on mikroraesuspensio, on ehdottomasti varottava antamasta injeksiota vahingossa verisuoneen.

Salvacyl tulee antaa pätevän sairaanhoitohenkilön (sairaanhoitaja tai lääkäri) valvonnassa.

Hoitovastetta on seurattava säännöllisesti, esim. aina ennen uuden injektion antamista.

Injektiopaikkaa on vaihdeltava säännöllisesti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- vaikea osteoporoosi

- yliherkkyys GnRH:lle, sen analogeille tai muulle valmisteen sisältämälle aineelle (ks. kohta 4.8) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Salvacyl-hoitoa pitää harkita tapauskohtaisesti, ja hoidon saa aloittaa vain huolellisen arvion jälkeen jos katsotaan, että hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Triptoreliini aiheuttaa hoidon alussa ohimenevää seerumin testosteronipitoisuuksien kohoamista. Hoidon alussa hoitavan psykiatrin tulee seurata huolellisesti potilaan tilaa ja on harkittava lisäksi sopivaa antiandrogenilääkitystä vähentämään hoidon alussa ilmenevää seerumin testosteronipitoisuuden nousun vaikutusta seksuaalivietin mahdollisen voimistumisen hillitsemiseksi.

Hoidon keskeyttämisen jälkeen on vaarana herkkyuden lisääntyminen palautuneelle testosteronille, mikä voi johtaa seksuaalivietin huomattavaan voimistumiseen. Tämän vuoksi on ennen Salvacyl-lääkityksen lopettamista harkittava sopivan antiandrogenin liittämistä hoitoon.

Kun ensimmäisen hoitokuukauden loppuun mennessä on saavutettu testosteronin kastroatitotaso, tätä tasoa pidetään yllä niin kauan kuin potilas saa injektionsa joka 12. viikko.

Hoitovaste arvioidaan pääasiassa kliinisesti. Hoitovaste on arvioitava säännöllisesti, esim. ennen joka 3. kuukauden triptoreliini-injektion antoa. Seerumin testosteronipitoisuutta voidaan mitata, jos hoitovasteesta ei olla varmoja. Huono hoitovaste voi liittyä triptoreliinihoidon noudattamiseen tai injektiotekniikan ongelmaan.

Antikoagulantteja käyttäviä potilaita on hoidettava varoen injeksiopaikan hematoomarisikin vuoksi.

Triptoreliini heikentää terapeuttisina annoksina aivolisäke-sukurauhasjärjestelmän toimintaa. Sen normaali toiminta palautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. Aivolisäkkeen ja sukurauhasten toiminnan tutkimukset GnRH-agonistihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen voivat siksi antaa harhaanjohtavia tuloksia.

Pitkäaikainen joko molemminpuolisesta orkiektomiasta tai GnRH-analogien käytöstä johtuva androgeenin puute lisää luukadon vaaraa ja voi aiheuttaa osteoporoosia ja suurentaa luunmurtumariskiä. Alustavat tutkimustulokset viittaavat siihen, että bisfosfonaattien käyttö GnRH-analogien kanssa voi vähentää luukatoa. Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on muita osteoporoosin vaaratekijöitä (esim. krooninen alkoholismi, tupakointi, pitkäaikainen luuntiheyttä alentava lääkitys, esim. epilepsialääkkeet tai kortikosteroidit, osteoporoosi sukuanamneesissa, aliravitsemus).

Ennen hoidon aloittamista voidaan mitata luun mineraalitiheys, ja sitä voidaan seurata säännöllisesti

hoidon aikana.

Hoitoon liittyvän luukadon estämiseksi on potilaan hyvä muuttaa elintapojaan, kuten lopettaa mahdollinen tupakointi, käyttää alkoholia vain kohtuullisesti ja harrastaa säännöllisesti luustoa kuormittavaa liikuntaa. On myös huolehdittava siitä, että ruokavaliossa on riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia.

GnRH-analogihoidon yhteydessä voi harvoin paljastua aikaisemmin toteamaton aivolisäkkeen gonadotropiineja tuottavien solujen adenooma. Näillä potilailla voi esiintyä pituitaarinen apopleksia, jonka oireita ovat äkillinen päänsärky, oksentelu, näön heikkeneminen ja silmälihashalvaus.

Lymfosityttöarvon on raportoitu suurentuneen GnRH-analogihoitoa saavilla potilailla. Tämä sekundaarinen lymfosityttö liittyy ilmeisesti GnRH:n aiheuttamaan kastraatioon ja viittaa siihen, että sukupuolihormonit vaikuttavat osaltaan kateenkorvan surkastumiseen.

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten triptoreliinillä, on olemassa suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee. Masennusta sairastavia potilaita tulisi seurata tarkoin hoidon aikana.

Pitkäaikainen androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa. Lääkärien pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Salvacyl aloitetaan potilaille, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, tai potilaille, jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5).

Lisäksi epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että potilailla voi esiintyä metabolisia muutoksia (esim. glukoosi-intoleranssia), tai sydän- ja verisuonisairauksien vaara voi suureta androgeenejä alentavan hoidon aikana. Prospektiivisissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole vahvistettu yhteyttä GnRH-analogien ja lisääntyneen kardiovaskulaarikuolleisuuden välillä. Potilaita, joilla on suuri metabolisten sairauksien tai sydän- ja verisuonitautien vaara, tulisi arvioida huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja seurata asianmukaisesti androgeenejä alentavan hoidon aikana.

Salvacyl sisältää alle 1 mmol (23 g) natriumia per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun triptoreliinia annetaan samanaikaisesti aivolisäkkeen gonadotropiinien eritykseen vaikuttavien lääkkeiden kanssa, varovaisuutta tulee noudattaa ja potilaan hormonaalista statusta tulisi seurata.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Salvacylin samanaikaista käyttöä pitäisi tarkoin arvioida sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet, jne. (katso kohta 4.4).

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

Salvacylia ei ole tarkoitettu naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Ajokyky ja kyky käyttää koneita voi kuitenkin olla heikentynyt, jos potilas kokee hoidon mahdollisina haittavaikutuksina heitehuimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Kuten muunkin GnRH-agonistihoidon yhteydessä tai kirurgisen kastration jälkeen, yleisimmät todetut triptoreliinihoidon haittavaikutukset liittyvät sen odotettuihin farmakologisiin vaikutuksiin. Näitä vaikutuksia ovat myös kuumat aallot ja erektiohäiriöt (yli 10 %:lla potilaista).

Harvinaisia yliherkkyysoireita ja injektionpaikan kipua (< 5 %) lukuun ottamatta, kaikkien haittavaikutusten tiedetään liittyvän testosteronipitoisuuksien muutoksiin. Synteettisten GnRH-analogien pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä luukadon lisääntyminen, joka voi johtaa osteoporoosiin ja lisätä luumurtumariskiä.

Seuraavia ainakin mahdollisesti triptoreliinihoitoon liittyväksi katsottuja haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut edennyttä prostatasyöpää sairastavia miehiä ja terveitä vapaaehtoisia miehiä. Useimpien näiden haittavaikutusten tiedetään liittyvän biokemialliseen tai kirurgiseen kastratioon.

Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <b>Elinjärjestelmä</b>                        | <i>Hyvin yleinen</i> | <i>Yleinen</i>   | <i>Melko harvinainen</i>  | <i>Harvinainen</i>  | <i>Muita markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia</i><br><i>Yleisyys tuntematon</i> |
|---|----------------------|--|---|---|--|
| Veri ja imukudos                              |                      |  | trombosytoosi   |   |  |
| Sydän   |                      |  | sydämentykytys  |   | QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)   |
| Kuulo ja tasapainoelin                        |                      |  | tinnitus<br>kiertohuimaus   |   |  |
| Silmät  |                      |  | näön heikkeneminen  | epänormaali tuntemus silmissä<br>näköhäiriöt                      |  |
| Ruoansulatuselimi-                            |                      | suun<br>kuivuminen<br>pahoinvointi                                   | vatsakipu<br>ummetus<br>ripuli<br>oksentelu   | vatsan turvotus<br>makuhäiriöt<br>ilmavaivat                      |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | astenia              | injektiopaikan reaktio (myös punoitus, tulehdus ja kipu)<br>turvotus | väsymyys<br>perifeerinen turvotus<br>kipu<br>vilunväreet<br>uneliaisuus   | rintakipu<br>makuhäiriöt<br>influenssan kaltaiset oireet<br>kuume | pahoinvointi   |
| Immuunijärjestelmä                            |                      | yliherkkyys  |   | anafylaktiset reaktiot  | anafylaktinen sokki  |
| Infektiot                                     |                      |  |   | nasofaryngiitti   |  |
| Tutkimukset                                   |                      | painon nousu   | alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja veren kreatiniiniarvojen suureneminen, verenpaineen nousu, veren urea-arvojen suureneminen, gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen, painon aleneminen | veren alkalisen fosfaatin suureneminen                            |  |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                   | <b>Hyvin yleinen</b>  | <b>Yleinen</b>   | <b>Melko harvinainen</b>   | <b>Harvinainen</b>   | <b>Muita markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia Yleisyys tuntematon</b> |
|--|---|--|--|--|--|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus            |   |  | ruokahaluttomuus<br>diabetes mellitus<br>kihti<br>hyperlipidemia<br>ruokahalun lisääntyminen |  |  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            | selkäkipu   | luustolihas-<br>kipu<br>raajakipu                              | nivelkipu<br>luukipu<br>lihaskouristus<br>lihasheikkous<br>lihaskipu                         | niveljäykkyys<br>nivelturvotus<br>luustolihas-<br>jäykkyys<br>nivelrikko |  |
| Hermosto                                 | tuntohäiriöt<br>alaraajoissa  | heittehuimaus<br>päänsärky                                     | parestesiat  | muistihäiriöt  |  |
| Psyykkiset häiriöt                       | libidon<br>heikkeneminen  | libidon<br>väheneminen<br>masennus*<br>mielialan<br>vaihtelut* | unettomuus<br>ärtyisyys  | sekavuus<br>aktiivisuuden väheneminen<br>euforia                         | ahdistuneisuus   |
| Munuaiset ja virtsatiet                  |   |  | yöaikainen virtsaamistarve,<br>virtsaumpi  |  | virtsanpidätyskyvyttömyys  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                | erektiohäiriöt<br>(myös<br>ejakulaatio-<br>kyvyttömyys,<br>ejakulaatiohäiriö) | lantiokipu   | gynekomastia<br>rintakipu<br>kivesatrofia<br>kiveskipu                                       |  |  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |   |  | hengenahdistus<br>nenäverenvuoto   | ortopnea   |  |
| Iho ja ihonalainen kudos                 | liikahikoilu  |  | akne<br>hiustenlähtö<br>punoitus<br>kutina<br>ihottuma<br>nokkosrokko                        | rakkulat<br>purppura   | angioneuroottinen<br>ödeema  |
| Verisuonisto                             | kuumat aallot   | korkea<br>verenpaine   |  | matala verenpaine  |  |

\*Esiintymistiheys perustuu kaikille GnRH-agonisteille yhteisen luokkavaikutuksen esiintymistiheyteen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Salvacylin farmaseuttisen muodon ja antoreitin huomioon ottaen vahingossa tai tahallisesti tapahtuva yliannostus on epätodennäköistä. Eläinkokeet viittaavat siihen, että suurilla Salvacyl-annoksilla ei ole muita kuin tarkoitettuja vaikutuksia sukupuolihormonien pitoisuuksiin tai sukupuolielimiin. Jos yliannostusta tapahtuu, hoito on oireiden mukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet  
ATC-koodi: L02A E04

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Triptoreliini, GnRH-agonisti, on voimakas gonadotropiinierityksen estäjä, kun sitä annetaan jatkuvasti ja terapeuttisilla annoksilla. Miehillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että triptoreliinihoidon alussa ilmenee ohimenevästi lutropiinin (LH), follitropiinin (FSH) sekä testosteronin pitoisuuksien suurenemista verenkierrossa.

Kuitenkin jos triptoreliinia annetaan miehille pitkän ajan ja jatkuvasti, lutropiinin ja follitropiinin erityis vähenee ja kivesten steroidogeneesi estyy. Seerumin testosteronipitoisuudet pienenevät kirurgisen kastration yhteydessä normaalisti todettavalle tasolle noin 2–4 viikossa hoidon aloittamisen jälkeen. Tästä on seurauksena ulkoisten sukupuolielinten atrofia. Nämä vaikutukset yleensä korjaantuvat lääkkeen käytön päätyttyä.

Testosteronilla on tärkeä tehtävä seksuaalisuuden, aggressiivisuuden, kognition, emotioiden ja persoonallisuuden säätelyssä. Erityisesti se säätelee sukupuolista halukkuutta ja käyttäytymistä sekä sukupuolisia kuvitelmia, ja periaatteessa säätelee spontaanien erektioiden ilmaantuvuutta, kestoja ja voimakkuutta. Testosteronin (ja sen pelkistyneen metaboliitin  $5\alpha$ -dihydrotestosteronin [DHT]) vaikutukset tulevat solunsisäisen androgeenireseptorin välityksellä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kun Salvacyliä annettiin injektiona lihakseen 3 annoksena (9 kuukautta), testosteronipitoisuudet pienenevät kastraatiotasolle 97,6 %:lla pitkälle edennyttä prostatasyöpää sairastavista neljän viikon hoidon jälkeen ja säilyivät kastraatiotasolla toisesta hoitokuukaudesta yhdeksännen hoitokuukauden loppuun 94,1 %:lla potilaista.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen:

Kun Salvacyliä injisoitiin kerta-annoksena lihakseen,  $t_{\max}$  oli 2 (2–6) tuntia ja  $C_{\max}$  (0–85 päivää) oli 37,1 (22,4–57,4) ng/ml. Triptoreliinia ei kertynyt 9 kuukauden hoidon aikana.

#### Jakautuminen:

Terveillä miehillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että laskimoboluksena annettu triptoreliini jakaantuu ja eliminoituu 3-aitioisen mallin mukaan ja vastaavat puoliintumisajat ovat noin 6 minuuttia, 45 minuuttia ja 3 tuntia.

Laskimoon annetun 0,5 mg:n triptoreliiniansiannon jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on noin 30 l terveillä miehillä.

#### Biotransformaatio:

Triptoreliinin metaboliaa ei ole selvitetty ihmisellä.

### Eliminaatio:

Triptoreliini eliminoituu sekä maksan että munuaisten kautta. Kun terveille vapaaehtoisille miehille annettiin laskimoon 0,5 mg triptoreliinia, 42 % annoksesta erittyi virtsaan metaboloitumattomana triptoreliinina. Näillä terveillä vapaaehtoisilla triptoreliinin todellinen terminaalinen puoliintumisaika oli 2,8 tuntia ja kokonaispuhdistuma 212 ml/min.

### Erityiset potilasryhmät

Triptoreliinin puhdistuma on pienempi potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Kun keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin laskimoon 0,5 mg triptoreliinia ( $Cl_{creat}$  40 ml/min), sen puhdistuma oli 120 ml/min sekä 88,6 ml/min vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ( $Cl_{creat}$  8,9 ml/min) ja 57,8 ml/min keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ( $Cl_{creat}$  89,9 ml/min).

Koska Salvacylin turvallisuusmarginaali on suuri, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien annostusta ei tarvitse erikseen säätää.

Iän ja rodun vaikutusta triptoreliinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu järjestelmällisesti.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Triptoreliinin farmakokineettisen/farmakodynaamisen suhteen arviointi ei ole helppoa, koska se on ei-lineaarinen ja aikariippuvainen. Triptoreliinin antaminen lyhytkestoisesti sitä aiemmin käyttämättömille potilaille saa aikaan annosriippuvaisen LH- ja FSH-vasteen lisääntymisen.

Kun triptoreliinia annetaan pitkävaikutteisena lääkemuotona, se stimuloi ensimmäisinä annon jälkeisinä päivinä LH:n ja FSH:n erittymistä ja siten testosteronin erittymistä. Eri bioekvivalenssitutkimusten tulokset osoittivat, että testosteronin maksimaalinen lisääntyminen saavutetaan noin neljän päivän jälkeen, jolloin ekvivalentti  $C_{max}$  on riippumaton triptoreliinin vapautumisnopeudesta. Tämä alkuvaiheen vaste ei säily jatkuvasta triptoreliinialituksesta huolimatta, vaan sitä seuraa testosteronipitoisuuksien progressiivinen ja ekvivalentti pieneneminen. Tässäkin tapauksessa triptoreliinialitustuksen suuruus voi vaihdella huomattavasti vaikuttamatta testosteronin kokonaispitoisuuksiin seerumissa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Triptoreliinin haittavaikutukset muihin kuin sukupuolielimiin ovat vähäisiä.

Todetut haittavaikutukset ovat liittyneet lähinnä triptoreliinin voimakkaisiin farmakologisiin vaikutuksiin.

Kun triptoreliinia annettiin urosrotille, -koirille ja -apinoille pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa kliinisesti merkittävänä annoksina, se aiheutti makro- ja mikroskooppisia muutoksia niiden sukupuolielimissä. Näiden muutosten katsottiin heijastavan lääkkeen farmakologisen vaikutuksen aiheuttamaa sukupuolielinten toiminnan suppressiota. Nämä muutokset korjaantuivat osittain toipumisen aikana. Kun rotille oli annettu triptoreliinia ihon alle 10 mikrogrammaa/kg tiineyspäivinä 6–15, se ei aiheuttanut alkiotoksisuutta, teratogeenisuutta eikä vaikuttanut (F1-sukupolven) poikasten kehitykseen tai niiden suvunjatkamiskykyyn. Tutkimuksessa todettiin 100 mikrogrammaa/kg:n annoksen aiheuttavan emojen painonlaskua ja lisäävän resorptiota.

Triptoreliini ei ole mutageeninen *in vitro* tai *in vivo*. Hiirillä triptoreliinin ei ole todettu olevan karsinogeeninen 18 kuukauden annon jälkeen enimmäisannosten oltua 6000 mikrogrammaa/kg. Rotilla tehdyssä 23 kuukauden karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin melkein kaikilla rotilla ja kaikilla annostasoilla hyvänlaatuisia aivolisäkekasvaimia, jotka aiheuttivat ennenaikaisen kuoleman. GnRH-agonistihoido aiheuttaa yleisesti aivolisäkekasvaimien lisääntymistä rotilla. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine:

poly(d, l-laktidi-ko-glykolidi)  
mannitoli  
karmelloosinatrium  
polysorbaatti 80

#### Liutin:

Vettä injektioihin

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä liuos olisi käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kuiva-aine 6 ml I-tyypin värittömässä lasipullossa, jossa on harmaa bromobutyylitulppa ja alumiininen flip-off-kapseli ja 2 ml liuotinta I-tyypin värittömässä lasiampullissa, ja tarvikepakkaus, jossa on 1 tyhjä polypropeeni-injektioruisku ja 2 injektioneulaa (injektion antamiseen tarkoitettu neula, jossa on suojalaite, ja suspension valmistamiseen tarkoitettu neula, jossa ei ole suojalaitetta).

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Suspensio injektiota varten on saatettava käyttövalmiiksi käyttäen aseptista tekniikkaa ja vain ampullissa olevaa liuotinta.

Tässä ja pakkausselosteessa olevia valmistusohjeita pitää noudattaa tarkasti.

Liutin vedetään ruiskuun käyttäen pakkauksessa olevaa injektiosuspension valmistamiseen tarkoitettua neulaa (20 gaugen neula, jossa ei ole suojalaitetta) ja siirretään injektiokuiva-aineen sisältävään injektioampulliin. Suspensio valmistetaan heiluttamalla injektioampullia varovasti puolelta toiselle, kunnes saadaan tasainen, maitomainen suspensio. Älä käännä injektioampullia ylösalaisin.

On tärkeää tarkistaa, ettei injektioampullin sisällä sekoittumatonta kuiva-ainetta. Valmistettu suspensio vedetään sitten takaisin ruiskuun kääntämättä injektioampullia ylösalaisin. Suspension käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty neula vaihdetaan injektioneulaan (20 gaugen neula, jossa on suojalaite) ja



annetaan injektio.

Koska valmiste on suspensio, injektio on annettava välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen saostumisen välttämiseksi.

Vain kertakäyttöön. Käytön jälkeen suojalaitetta käytetään yhdellä kädellä. Kielekettä painetaan sormella tai turvasuojusta painetaan tasaista pintaa vasten. Paina molemmissa tapauksissa alaspäin nopeasti ja napakasti, kunnes kuulet napsahduksen. Tarkista silmämääräisesti, että turvasuojus on lukittunut neulan päälle. Käytetyt neulat, mahdollisesti käyttämättä jäänyt suspensio tai muu jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE-164 51 Kista  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

22912

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.6.2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.10.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.12.2016